

Calcificaciones cerebrales en el diagnóstico precoz del síndrome de DiGeorge sin cardiopatía

M.T. Gutiérrez Perandones, L. Tapia Ceballos
Departamento de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Resumen

Introducción: Las calcificaciones cerebrales son un hallazgo frecuente y no siempre tienen un significado patológico. El diagnóstico diferencial incluye diversas entidades en la población pediátrica, como tumores cerebrales, infecciones connatales y perinatales, síndromes neurocutáneos, enfermedades autoinmunes (p. ej., celiaquía) y, con mayor frecuencia, trastornos del metabolismo del calcio, entre los que se incluye el hipoparatiroidismo.

Caso clínico: Varón de 12 años de edad que ingresa en la unidad de pediatría tras haber presentado 2 crisis tónico-clónicas generalizadas, sin relajación de esfínteres. Estuvo afebril en todo momento. Durante el ingreso presentó un estatus convulsivo con características similares a las crisis previas, acompañado de espasmos carpopedales. En las pruebas complementarias realizadas durante el ingreso destacaba la presencia de una calcemia de 5,3 mg/dL, un calcio iónico de 0,84 mmol/L y un fósforo de 6,9 mg/dL. El paciente se encontraba en fase de seguimiento debido a un retraso psicomotor, y 2 años antes, a raíz de otro episodio comicial, se habían detectado calcificaciones cerebrales bilaterales en la resonancia magnética realizada.

Conclusiones: En el amplio abordaje de las calcificaciones cerebrales, es obligado realizar un estudio del metabolismo del calcio, aun en el caso de que éstas sean asintomáticas y se consideren un hallazgo casual.

Palabras clave

Calcificaciones cerebrales, CATCH-22, síndrome de DiGeorge, espasmos carpopedales, hipocalcemia, hipoparatiroidismo

Abstract

Title: Brain calcifications in the early diagnosis of DiGeorge's syndrome without heart disease

Introduction: Cerebral calcifications are a frequent finding and do not always have a pathological significance. The differential diagnosis in the pediatric population is large and includes entities such as brain tumors, connatal and perinatal infections, neurocutaneous syndromes, autoimmune diseases, such as celiac disease, and more frequently calcium metabolism disorders, including hypoparathyroidism.

Case report: We present a 12-year-old male admitted to the pediatric unit after having presented two generalized tonic-clonic seizures without sphincter relaxation. No fever at all times. During admission, he presented convulsive status with characteristics similar to previous crises and accompanied by carpopedal spasms. In the complementary tests performed during admission, the presence of a 5.3 mg/dL calcemia, an ionic calcium of 0.84 mmol/L, and a phosphorus of 6.9 mg/dL was noteworthy. The patient was in follow-up due to psychomotor retardation and two years earlier, following another seizure episode, bilateral cerebral calcifications had been detected in magnetic resonance.

Conclusions: In the large approach of cerebral calcifications, the study of calcium metabolism is mandatory, even if they are asymptomatic and are considered a casual finding.

Keywords

Brain calcifications, CATCH22, DiGeorge syndrome, carpopedal spasms, hypocalcemia, hypoparathyroidism

Introducción

Las calcificaciones cerebrales son un hallazgo relativamente frecuente, que no siempre tiene un significado patológico. Se estima que aproximadamente el 2-12% de las tomografías cerebrales demuestran la presencia de calcinosis en los núcleos basales. Estas pequeñas calcificaciones, «fisiológicas», se ubican especialmente en el *globus* pálido y aumentan su prevalencia con la edad. Las calcificaciones que afectan paralelamente a los núcleos de la base (*globus* pálido, putamen), el núcleo dentado del cerebelo y, ocasionalmente, la sustancia blanca hemisférica (calcinosis estriado-pálido-dentada) hay que considerarlas patológicas¹. El significado patológico va a depender de la posible etiología subyacente, que puede sospecharse por la localización y la repercusión clínica de dichas calcificaciones. Aunque el diagnóstico diferencial en la infancia abarca una gran amplitud de entidades (tumores, síndromes neurocutáneos, etc.)², las causas más habituales suelen ser las infecciones congénitas del grupo TORCH (toxoplasma, rubéola y citomegalovirus), la enfermedad celiaca (síndrome de epilepsia, calcificaciones cerebrales)³ y los trastornos del metabolismo del calcio. La asociación de calcificaciones bilaterales e hipoparatiroidismo fue descrita por primera vez por Eaton en 1939⁴. Dentro de los trastornos del metabolismo del calcio encontramos el síndrome de microdelección 22q.11.

Caso clínico

Varón de 12 años de edad que ingresa en la unidad de pediatría por presentar 2 crisis tónico-clónicas generalizadas, sin relajación de esfínteres y con espasmos carpopedales.

Antecedentes personales

Embarazo controlado sin patología; parto por cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal; líquido amniótico meconial; test de Apgar de 9/10. Bien vacunado y escolarizado con apoyo. En seguimiento en el servicio de neuropediatría debido a un retraso psicomotor, con resonancia magnética (RM) cerebral realizada a los 2 años normal. Estrabismo acomodativo e hipermetropía elevada. Pityriasis versicolor. Broncoespasmos de repetición. A los 2 años de edad ingresó a causa de una gastroenteritis por rotavirus y una neumonía del lóbulo superior derecho. Tuvo una peritonitis a los 4 años de edad. A los 10 años presentó una crisis tónico-clónica generalizada durante el sueño, por lo que se realizó una tomografía computarizada craneal, que mostró calcificaciones notorias en ambos lóbulos frontales y el lóbulo temporal izquierdo. El electroencefalograma resultó normal.

Exploración física

Peso 60 kg (p85), talla 134,5 cm (p<1), índice de masa corporal 33,17 (p>99). Facies hipopsíquica, paladar ojival y dientes apiñados, sin asimetría facial. Giba y piel redundante en el cuello. Estrías violáceas. Auscultación respiratoria con hipoventilación y sibilancias. Abdomen con cicatriz de laparotomía, blando y depresible. El resto de la exploración por órganos y aparatos fue normal.

Pruebas complementarias

Hemograma normal, bioquímica con calcio 5,3 mg/dL, calcio iónico 0,84 mmol/L, magnesio 2 mg/dL, fósforo 6,9 mg/dL, fosfatasa alcalina 127 UI/L, parathormona 6,68 pg/mL (valores normales [VN]: 15-65), vitamina D 23,7 ng/mL (VN: 40-60). Eje tiroideo: TSH 0,2 mU/mL (VN: 0,4-4,5) con T4 de 1,46 ng/dL (VN: 0,85-1,6). Ecografía abdominal normal. En la RM cerebral se observan calcificaciones bilaterales periventriculares, córtico-subcorticales y en los ganglios de la base.

Tras corregir la hipocalcemia con gluconato cálcico en perfusión continua, y ante los hallazgos compatibles con un hipoparatiroidismo primario, se inició tratamiento con calcio y calcitriol. La asociación con infecciones de repetición, retraso mental y fenotipo peculiar nos llevó a solicitar un estudio genético de CATCH-22, en el que se detectaron deleciones en heterocigosis desde LCR 22-a hasta LCR 22-c.

Discusión

El síndrome de delección 22q11.2 es un síndrome de genes contiguos causado por una pérdida de material genético en el brazo largo del cromosoma 22. Tiene una incidencia de 1 caso por cada 4.000-6.000 recién nacidos, sin diferencias en cuanto a etnia o sexo. Se puede considerar una causa frecuente de malformación congénita^{5,6}.

Gracias a las técnicas de hibridación fluorescente *in situ* sabemos que deleciones en la misma ubicación y del mismo tamaño molecular dan lugar a diferentes cuadros clínicos⁵, que pueden englobar una serie de entidades descritas, como los síndromes de DiGeorge, de Shprintzen o velocardiofacial, de Kinouchi o facioconotruncal y el de Cayler o cardiofacial, denominados anteriormente bajo el epónimo CATCH-22. Esto demuestra la varibilidad fenotípica de una misma alteración, cuya causa de heterogenicidad se desconoce hasta el momento^{5,6}.

A pesar de que en la mayoría de los casos se trata de alteraciones *de novo*, se ha demostrado que puede seguir un patrón de herencia autosómica dominante. El tamaño de la zona delecionada es variable; las más frecuentes son las de 1,5 y 3 Mb, que hasta el momento no se han podido correlacionar con la clínica⁷.

En cuanto a la clínica, la cardiopatía, especialmente la que afecta al área conotruncal (tetralogía de Fallot, insuficiencia aórtica, atresia pulmonar, doble salida de ventrículo derecho, *truncus* arterioso), es la anomalía más relevante, y su presencia facilita el diagnóstico. Le siguen las anomalías velopalatinas, la hipocalcemia, la agenesia tímica, los trastornos inmunológicos y un fenotipo facial característico, que se acentúa con el desarrollo y en el que destaca una facies asimétrica⁸. Las alteraciones endocrinológicas descritas incluyen el hipoparatiroidismo primario, la talla baja y la disfunción tiroidea. El hipoparatiroidismo puede variar desde una hipocalcemia neonatal grave y permanente hasta formas latentes, que sólo se constatan mediante pruebas de estimulación⁹.

La ausencia de cardiopatía suele retrasar el diagnóstico, en cuyo caso será importante sospecharlo ante la presencia de cualquiera de las anteriores manifestaciones descritas, fundamentalmente si aparecen asociadas. Sus diversas combinaciones permiten clasificar a los pacientes en las diferentes entidades que conforman este síndrome. La asimetría facial durante el llanto, por hipoplasia o agenesia congénita del músculo depresor del ángulo de la boca, junto con la cardiopatía, es característica del síndrome de Cayler¹⁰. Asimismo, la asociación de cardiopatía con alteraciones de las glándulas paratiroides y del timo es característica del síndrome de DiGeorge¹¹. El síndrome de Shprintzen se caracteriza por una fisura palatina abierta o submucosa, junto con las anomalías cardíacas^{12,13}. Por último, Kinouchi et al. describieron en 1976 un fenotipo reconocible que combinaba defectos de los tractos de salida cardíacos con una facies característica (hipertelorismo, telecantus, hendiduras palpebrales estrechas, puente nasal aplanado, voz nasal y anomalías auriculares menores)¹².

En este paciente, la asociación de hipoparatiroidismo primario y una facies peculiar nos hizo pensar en el síndrome de DiGeorge, salvo por la ausencia de cardiopatía estructural. Posiblemente, una investigación más profunda de las calcificaciones que se encontraron unos años antes hubiera permitido adelantar el diagnóstico. ■

Bibliografía

1. Gomille T, Meyer RA, Falkai P, Gaebel W, Königshausen T, Christ F. Prevalence and clinical significance of computerized tomography verified idiopathic calcinosis of the basal ganglia. *Radiologie*. 2001; 41: 205-210.
2. Piñol-Ripoll G, Mauri-Llerda JA, De la Puerta Martínez-Miro I, Pérez Lázaro C, Beltrán-Marín I, López del Val LJ, et al. Diagnóstico diferencial de las calcificaciones intracraneales. *Rev Neurol*. 2005; 41(3): 151-155.
3. Díaz RM, González-Rabelino G, Delfino A. Epilepsia, calcificaciones cerebrales y enfermedad celíaca. Importancia del diagnóstico precoz. *Rev Neurol*. 2005; 40(7): 417-420.
4. De Dona V, Vaiani E. Imágenes en endocrinología pediátrica: calcificaciones cerebrales en paciente de 15 años. *Endocrinología Pediátrica* [revista en internet], 2014 Edición 51 [consultado el 30 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.endopedonline.com.ar/nuevo_sitio/imagenes-en-endocrinologia-pediatica-calcificaciones-cerebrales-en-paciente-de-15-anos-ed-5
5. Muñoz S, Garay F, Flores I, Heusser F, Talesnik E, Aracena M, et al. Heterogenicidad de la presentación clínica del síndrome de microdeleción del cromosoma 22, región q11. *Rev Med Chile*. 2001; 129: 515-521.
6. Ballesta Martínez MJ, Guillen Navarro E, López Expósito I, Bafallín Vidal JA, Domingo Jiménez R, Guía Torrent JM, et al. Revisión de 22 casos de deleción 22q11.2: espectro fenotípico. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(4): 304-310.
7. Bertrán M, Tagleb FP, Irrázaval M. Manifestaciones psiquiátricas del síndrome de deleción 22q11.2: una revisión de la literatura. *Neurología*. 2018; 33(2): 121-128.
8. Porras O, Obando-Jiménez C, Mas C. Síndrome con deleción 22q11 (síndrome velocardiofacial), reporte de los primeros casos en Costa Rica con diagnóstico citogenético. *Acta Med Costarric*. 2011; 53(1): 37-41.
9. Guerrero Fernández J, Labrandero de Lera C, González Casado I, Gracia Bouthelie R. Adolescente con síndrome de deleción 22q11.2 y endocrinopatía múltiple. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(5): 327-331.
10. Siciliano A, Román MI, Kreutzer C. Síndrome de Cayler. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(3): 269-271.
11. Marlene Aglony I, Lizama M, Méndez C, Navarrete C, Garay F, Repetto G, et al. Manifestaciones clínicas y variabilidad inmunológica en nueve pacientes con síndrome de DiGeorge. *Rev Med Chile*. 2004; 132(1): 26-32.
12. Fullman LI, Valerie E. Velocardiofacial syndrome and early intervention. *Contemp Temas Commun Ciencia Disord*. 2012; 39(1): 21-29.
13. Cañabate F, García JJ, González-Ripoll M, Ruiz C, López J. Síndrome velocardiofacial. Evolución natural de cuatro casos. *Malformaciones asociadas*. *An Esp Pediatr*. 1996; 45(1): 205-208.